

AR

**PCT**WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM  
Internationales BüroINTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE  
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 6 :  A61K 9/22	A1	(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: <b>WO 96/25151</b>  (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 22. August 1996 (22.08.96)
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP96/00417</p> <p>(22) Internationales Anmeldedatum: 1. Februar 1996 (01.02.96)</p> <p>(30) Prioritätsdaten: 195 04 832.6 14. Februar 1995 (14.02.95) DE</p> <p>(71) Anmelder (<i>für alle Bestimmungsstaaten ausser US</i>): BASF AKTIENGESELLSCHAFT [DE/DE]; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p> <p>(72) Erfinder; und</p> <p>(75) Erfinder/Anmelder (<i>nur für US</i>): GRABOWSKI, Sven [DE/DE]; Pfalzgrafenstrasse 53, D-67061 Ludwigshafen (DE). BREITENBACH, Jörg [DE/DE]; Hans-Sachs-Ring 11, D-68199 Mannheim (DE). ROSENBERG, Joerg [DE/DE]; Bruchstrasse 29, D-67158 Ellerstadt (DE). SANNER, Axel [DE/DE]; Lorscher Ring 2c, D-67227 Frankenthal (DE).</p> <p>(74) Gemeinsamer Vertreter: BASF AKTIENGESELLSCHAFT; D-67056 Ludwigshafen (DE).</p>		(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, MX, NO, NZ, PL, SG, SK, TR, UA, US, eurasisches Patent (AZ, BY, KG, KZ, RU, TJ, TM), europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE).
<p><b>Veröffentlicht</b>  <i>Mit internationalem Recherchenbericht.  Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>		

(54) Title: SOLID ACTIVE AGENT PREPARATIONS

(54) Bezeichnung: FESTE WIRKSTOFF-ZUBEREITUNGEN

(57) Abstract

Solid preparations obtainable by the melt extrusion of A) at least one active agent, B) a mixture of B1) 10 to 90 wt.% of a water-soluble, thermoplastic polymer and B2) 10 to 90 wt.% of a low-substituted hydroxypropyl cellulose and C) 0 to 50 wt.% in relation to the total quantity of the preparation of common pharmaceutical auxiliaries.

(57) Zusammenfassung

Feste Zubereitungen, erhältlich durch Schmelzextrusion von A) mindestens eines Wirkstoffes, B) einer Mischung aus B1) 10 bis 90 Gew.-% eines wasserlöslichen, thermoplastischen Polymers, und B2) 10 bis 90 Gew.-% einer niedrig substituierten Hydroxypropylcellulose, und C) 0 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Zubereitung, an üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffen.

**LEDIGLICH ZUR INFORMATION**

Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AM	Amenien	GB	Vereinigtes Königreich	MX	Mexiko
AT	Österreich	GE	Georgien	NE	Niger
AU	Australien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BB	Barbados	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BE	Belgien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BF	Burkina Faso	IE	Irland	PL	Polen
BG	Bulgarien	IT	Italien	PT	Portugal
BJ	Benin	JP	Japan	RO	Rumänien
BR	Brasilien	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
BY	Belarus	KG	Kirgistan	SD	Sudan
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SG	Singapur
CG	Kongo	KZ	Kasachstan	SI	Slowenien
CH	Schweiz	LI	Liechtenstein	SK	Slowakei
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SN	Senegal
CM	Kamerun	LR	Liberia	SZ	Swasiland
CN	China	LK	Litauen	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
EE	Estonia	MG	Madagaskar	UG	Uganda
ES	Spanien	ML	Mali	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	MN	Mongolei	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MR	Mauretanien	VN	Vietnam
GA	Gabon	MW	Malawi		

## Feste Wirkstoff-Zubereitungen

### Beschreibung

5

Die vorliegende Erfindung betrifft feste Zubereitungen, erhältlich durch gemeinsame Schmelzextrusion von

A) einem oder mehreren Wirkstoffen,

10

B) einer Mischung aus

15 B1) 10 bis 90 Gew.-% mindestens eines thermoplastisch verarbeitbaren, wasserlöslichen Polymers, und

B2)

10 bis 90 Gew.-% einer niedrig substituierten wasserunlöslichen Hydroxypropylcellulose, und

C)

20 0 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Zubereitung, eines oder mehrerer pharmazeutischer Hilfsstoffe.

Weiterhin betrifft die Erfindung ein Verfahren zur Herstellung solcher Zubereitungen sowie deren Verwendung als Arzneimittel.

25

Wirkstoffhaltige Zubereitungen, die durch Schmelzextrusion hergestellt werden, sind allgemein bekannt.

Das Extrudieren von wirkstoffhaltigen Schmelzen wasserlöslicher Polymeren, vorzugsweise von Copolymeren des Vinylpyrrolidons, ist

30

in der EP-A 240 904 und der EP-A 240 906 beschrieben.

Aus der JP-A 58-192817 und der JP-A 58-79915 ist die Schmelz-

35 extrusion von wirkstoffhaltigen Zubereitungen auf Basis von thermoplastischen Polymeren wie beispielsweise Hydroxypropyl-

cellulose als Bindemittel bekannt.

Niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose (L-HPC), die durch

partielle Veretherung der Cellulose mit Propylenoxid hergestellt wird, ist in Wasser unlöslich, quillt aber bei Kontakt mit Was-

40 ser. Aufgrund dieses Quellverhaltens wird L-HPC als Sprengmittel

zur Zerfallsbeschleunigung von Tabletten eingesetzt. L-HPC kann auch als Bindemittel für Tabletten zur Erhöhung der Tablettenhärte eingesetzt werden.

45 Kawashima et al., Chem. Pharm. Bull. 41 (1933), 1827-31, be-

schreiben, daß bei Einsatz von L-HPC in Granulaten für die Tablettierung zum einen stark von der Partikelgröße der L-HPC be-

einflußt werden, zum anderen das Wirkstofffreisetzungprofil entscheidend durch die Preßkraft bei der Kompaktierung beeinflußt wird.

5 Im Gegensatz zu Hydroxypropylcellulosen mit höheren Substitutionsgraden zeigt die L-HPC jedoch keine thermoplastische Verarbeitbarkeit.

Aufgabe der vorliegenden Erfindung war es, Wirkstoff-Zubereitungen zu finden, welche durch Polymer-Wirkstoff-Schmelzextrusion hergestellt werden können und eine gezielte Einstellung der Wirkstofffreisetzung erlauben.

Demgemäß wurden die eingangs definierten Zubereitungen, ein Verfahren zu deren Herstellung sowie deren Verwendung als Arzneimittel gefunden.

Als Komponente A) kommen solche Wirkstoffe in Betracht, die sich unter den Verarbeitungsbedingungen bei der Schmelzextrusion nicht zersetzen.

Geeignete Wirkstoffe sind beispielsweise:

Acebutolol, Acetylcysteine, Acetylsalicylsäure, Aciclovir, Alprazolam, Albumin, Alfacalcidol, Allantoin, Allopurinol, Ambroxol, Amikacin, Amiloride, Aminoessigsäure, Amiodarone, Amitriptyline, Amlodipine, Amoxicillin, Ampicillin, Ascorbic Acid, Aspartam, Astemizole, Atenolol, Beclometasone, Benserazide, Benzalkonium Hydroxid, Benzocaine, Benzoësäure, Betametasone, Bezafibrate, 30 Biotin, Biperiden, Bisoprolol, Bromazepam, Bromhexine, Bromocrip-tine, Budesonide, Bufexamac, Buflomedil, Buspirone, Coffein, Camphor, Captopril, Carbamazepine, Carbidopa, Carboplatin, Cefachlor, Cefalexin, Cefadroxil, Cefazolin, Cefixime, Cefotaxime, Cef-tazidine, Ceftriaxone, Cefuroxime Axetil, Chloramphenicol, Chlorhexidine, Chlorpheniramine, Chlortalidone, Choline, Ciclosporin, Cilastatin, Cimetidine, Ciprofloxacin, Cisapride, Cisplatin, Clarithromycin, Clavulansäure, Clomibramine, Clonazepam, Clonidine, Clotrimazole, Clozapin, Codeine, Colestyramine, Cromoglicinsäure, Cyanocobalamin, Cyproterone, Desogestrel, Dexamethasone, Dex-panthenol, Dexthromethorphan, Dextropropoxiphene, Diazepam, Diclofenac, Digoxin, Dihydrocodeine, Dihydroergotamine, Diltiazem, Diphenhydramine, Dipyridamole, Dipyrone, Disopyramide, Domperidone, Dopamine, Enalapril, Ephedrine, Epinephrine, Ergocalciferol, Ergotamine, Erythromycin, Estradiol, Ethinylestradiol, Etoposide, Eucalyptus Globulus, Famotidine, Felodipine, Fenofibrate, Fenoterol, Fentanyl, Flavin Mononucleotide, Fluconazole, Flunazine, Fluorouracil, Fluoxetine, Flurbiprofen, Furosemide, Gemfi-

brozil, Gentamicin, Ginkgo Biloba, Glibenclamide, Glipizide, Glycyrrhiza Glabra, Guaiifenesin, Haloperidol, Heparin, Hyaluronsäure, Hydrochlorothiazide, Hydrocodone, Hydrocortisone, Hydromorphon, Ipratropium Hydroxide, Ibuprofen, Imipenem, Indometacin, Iohexol, Iopamidol, Isosorbide Dinitrate, Isosorbide Mononitrate, Isotretinoin, Ketotifen, Ketoconazole, Ketoprofen, Ketorolac, Labetalol, Lactulose, Lecithin, Levocarnitine, Levodopa, Levoglutamide, Levonorgestrel, Levothyroxine, Lidocaine, Lipase, Lisinopril, Loperamide, Lorazepam, Lovastatin, Medroxyprogesterone, Menthol, Methotrexate, Methyldopa, Methylprednisolone, Metoclopramide, Metoprolol, Miconazole, Midazolam, Minocycline, Minoxidil, Misoprostol, Morphine, Multivitamine und Mineralien, Nystatin, N-Methylephedrine, Naftidrofural, Naproxen, Neomycin, Nicardipine, Nicergoline, Nicotinamide, Nicotine, Nicotinsäure, Nifedipine, Nimodipine, Nitrendipine, Nizatidine, Norethisterone, Norfloxacin, Norgestrel, Nortriptyline, Ofloxacin, Omeprazole, Ondansetron, Pancreatin, Panthenol, Pantothensäure, Paracetamol, Penicillin G, Penicillin V, Phenobarbital, Pentoxyfylline, Phenylephrine, Phenylpropanolamin, Phenytoin, Piroxicam, Polymyxin B, Povidone-Iod, Pravastatin, Prazosin, Prednisolone, Propafenone, Propranolol, Pseudoephedrine, Pyridoxine, Quinidine, Ramipril, Ranitidine, Reserpine, Retinol, Riboflavin, Rifampicin, Rutoside, Saccharin, Salbutamol, Salcatonin, Salicylsäure, Selegiline, Simvastatin, Somatropin, Sotalol, Spironolactone, Sucralfate, Sulbactam, Sulfamethoxazole, Sulpiride, Tamoxifen, Tegafur, Teprenone, Terazosin, Terbutaline, Terfenadine, Theophylline, Thiamine, Ticlopidine, Timolol, Tranexamsäure, Tretinoin, Triamcinolone Acetonide, Triamterene, Trimethoprim, Troxerutin, Ursacil, Valproinsäure, Vancomycin, Verapamil, Vitamin E, Volinic Acid, Zidovudine.

Weiterhin kommen als Wirkstoffe auch Vitamine wie beispielsweise Vitamin C,  $\beta$ -Carotin und andere Carotinoide oder Pflanzenschutzmittel in Betracht.

35

Bevorzugt liegen die Wirkstoffe in Form sogenannter "fester Lösungen", d.h. molekulardispers in der Matrix verteilt, oder in Form einer festen Dispersion vor.

40 Die Menge der Wirkstoffkomponente A) in der Gesamtzubereitung kann je nach Wirksamkeit und Freisetzungsgeschwindigkeit in weiten Grenzen variieren. So kann der Wirkstoffgehalt im Bereich von 0,1 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise von 0,5 bis 60 Gew.-%, bezogen auf die gesamte Zubereitung, liegen. Die einzige Bedingung ist, daß die Zubereitung noch thermoplastisch verarbeitbar ist.

Als polymere Komponenten B) enthalten die erfindungsgemäßen Zubereitungen eine Mischung aus

B1) 10 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 20 bis 80 Gew.-% eines wasserlöslichen, thermoplastischen Polymeren, und

B2) 10 bis 90 Gew.-%, vorzugsweise 20 bis 80 Gew.-% einer wasserunlöslichen niedrig substituierten Hydroxypropylcellulose,

wobei sich die Mengenangaben auf die Summe der Mengen an B1) und B2) beziehen.

Als wasserlösliche Polymere B1) seien genannt:

15 - Alkylcellulosen wie Methylcellulose,

- Hydroxyalkylcellulosen wie Hydroxymethyl-, Hydroxyethyl-, Hydroxypropyl- und Hydroxybutylcellulose,

20 - Hydroxyalkylalkylcellulosen wie Hydroxyethylmethyl- und Hydroxypropylmethylcellulose,

- Polyvinylpyrrolidon,

25 - Copolymere aus N-Vinylpyrrolidon und Vinylacetat mit bis zu 50 Gew.-% Vinylacetat,

- Carboxyalkylcellulosen wie Carboxymethylcellulosen,

30 - Polysaccharide wie Alginsäure und deren Alkali- und Ammoniumsalze,

sowie Gemische solcher wasserlöslichen Polymeren.

35 Die Komponente B1) soll in der Gesamtmasse aller Komponenten im Bereich von 50 bis 180°C, vorzugsweise 60 bis 150°C erweichen oder schmelzen, so daß die Masse extrudierbar ist. Die Glasübergangstemperatur der Polymeren soll demgemäß unter 180°C liegen.

40 "Wasserlöslich" bedeutet, daß sich in 100 g Wasser von 20°C mindestens 0,5 g, vorzugsweise mindestens 2 g des Polymeren lösen, gegebenenfalls auch kolloidal.

45 Bevorzugt wird als Polymerkomponente A) Hydroxypropylcellulose mit einem molaren Substitutionsgrad von 3,0 bis 4,4 verwendet.

Komponente B2) ist erfindungsgemäß eine niedrig substituierte Hydroxypropylcellulose mit einem molaren Substitutionsgrad von 0,5 bis 2, bevorzugt 1,5 bis 1,8, die sogenannte low-substituted hydroxypropylcellulose (L-HPC) wie sie in der US-Pharmakopöe/NF XVII und der japanischen Pharmakopöe JP XI beschrieben ist. Solche L-HPC ist wasserunlöslich, aber wasserquellbar und verhält sich nicht thermoplastisch.

Innerhalb der angegebenen Grenzen richtet sich die Menge an einer gesetzter Komponente B2) vorzugsweise danach, welche Wirkstofffreisetzungsgeschwindigkeit gewünscht wird. Für den Fall schneller Freisetzung empfiehlt sich der Einsatz geringerer Mengen, beispielsweise 5 bis 30 Gew.-%. Für den Fall, daß eine verzögerte Wirkstofffreisetzung gewünscht ist, empfiehlt sich der Einsatz von 30 bis 90 Gew.-% an B2).

Der Korngröße der eingesetzten L-HPC ist erfindungsgemäß nicht kritisch.

Als Komponenten C) können die erfindungsgemäßen Zubereitungen die üblichen pharmazeutischen Hilfsstoffe wie Füllstoffe, Schmiermittel, Formentrennmittel, Fließregulierungsmittel, Weichmacher, Farbstoffe und Stabilisatoren in Mengen bis zu ca. 50 Gew.-% enthalten. Diese und die im folgenden angegebenen Mengen sind jeweils bezogen auf das Gesamtgewicht der Zubereitung (= 100 %).

Als Füllstoffe seien z.B. die Oxide von Magnesium, Aluminium, Silicium und Titan sowie Lactose, Mannit, Sorbit, Xylit, Pentaerythrit und seine Derivate genannt, wobei die Menge an Füllstoff bei ca. 0,02 bis 50, vorzugsweise 0,2 bis 20 Gew.-% liegt.

Als Fließregulierungsmittel seien z.B. die Mono-, Di- und Triglyceride der langkettigen Fettsäuren wie C<sub>12</sub>-, C<sub>14</sub>-, C<sub>16</sub>- und C<sub>18</sub>-Fettsäure, Wachse wie Carnaubawachs sowie die Lecithine genannt, wobei die Menge bei ca. 0,1 bis 30, vorzugsweise 0,1 bis 5 Gew.-% liegt.

Als Weichmacher seien z.B. neben niedermolekularen Polyalkylenoxiden wie Polyethylenglykol, Polypropylenglykol und Polyethylenpropylenglykol auch mehrwertige Alkohole wie Propylenglykol, Glycerin, Pentaerythrit und Sorbit sowie Natriumdiethylsulfosuccinat, Mono-, Di- und Triacetat des Glycerin und Polyethylenglykolstearinsäureester genannt. Dabei liegt die Menge an Weichmacher bei ca. 0,5 bis 15, vorzugsweise 0,5 bis 5 Gew.-%.

## 6

Als Schmiermittel seien z.B. Stearate von Aluminium oder Calcium sowie Talkum und Silikone genannt, wobei ihre Menge bei ca. 0,1 bis 5, vorzugsweise 0,1 bis 3 Gew.-% liegt.

- 5 Als Stabilisatoren seien beispielsweise Lichtstabilisatoren, Antioxidantien, Radikalfänger und Stabilisatoren gegen mikrobiellen Befall genannt, wobei ihre Menge vorzugsweise bei ca. 0,01 bis 0,05 Gew.-% liegt.
- 10 Um die erfindungsgemäßen Zubereitungen herzustellen, kann die Wirkstoffkomponente entweder direkt in Form einer physikalischen Mischung mit den Polymeren B verschmolzen werden oder mit der bereits vorliegenden Polymerschmelze gemischt werden.
- 15 Im übrigen erfolgt die Vermischung der Komponente A) mit der Schmelze in an sich bekannter Weise in Extrudern, vorzugsweise in Ein- oder Doppelschneckenextrudern in einem Temperaturbereich zwischen 50 und 200°C. Die Formgebung der wirkstoffhaltigen Polymerschmelze zu den erfindungsgemäßen Zubereitungen kann beispielweise durch Kalandrierung des Extrudates nach der in der EP-A 240 906 beschriebenen Methode sowie nach dem aus der DE-A 38 30 355 bekannten Verarbeitungsverfahren durch Zerkleinerung des Extrudates mit rotierenden Messern in volumengleiche - noch verformbare - Stücke mit erstarrter Oberfläche und anschließendes Verpressen zu Tabletten in den üblichen Tablettiermaschinen erfolgen.

Es ist möglich, die Hilfsstoffe in die Schmelze oder Lösung aus Wirkstoffen und Polymeren B zu mischen. Ferner können die Hilfsstoffe zusammen mit dem Wirkstoff in die Polymerschmelze eingearbeitet werden. Außerdem können Gemische aus Hilfsstoffen, dem Wirkstoff und den Polymeren B direkt verschmolzen werden. Im allgemeinen ist es üblich, eine physikalische Mischung aus Hilfsstoffen, Wirkstoffen und den Polymeren B gemeinsam zu verschmelzen.

Die erfindungsgemäßen Zubereitungen werden als Arzneimittel verwendet und in Form von Tabletten, Pellets, Granulaten oder Kapseln eingesetzt. Vorzugsweise werden mit dem erfindungsgemäßen Zubereitungen Arzneiformen mit verzögerter Wirkstofffreisetzung hergestellt.

Falls gewünscht, kann die feste pharmazeutische Form auch mit einem üblichen Überzug zur Verbesserung des Aussehens und/oder des Geschmacks (Dragee) oder zwecks zusätzlicher Verzögerung der Wirkstofffreigabe versehen werden. Für oral einzunehmende Tabletten mit verzögerter Wirkstofffreisetzung kann es günstig sein,

wenn man die Tablette nach einer der bekannten Techniken in geschlossen zellig poröser Form herstellt, damit sie im Magen aufschwimmt und dadurch länger dort verweilt.

- 5 Die vorliegende Erfindung ermöglicht auf einfache Weise eine gezielte Einstellung des Wirkstofffreisetzung profils der erfindungsgemäßen festen Arzneiformen, vor allem bei der Herstellung von festen Arzneiformen mit verzögter Wirkstofffreisetzung. Überraschenderweise gelingt dies unabhängig von der  
10 Partikelgröße der L-HPC und Verfahrensparametern bei der Formgebung.

Beispiele 1 bis 3

- 15 Die in der Tabelle angegebenen Mengen an Wirkstoff und den Polymeren B1) und B2) wurden gemischt, in einen Doppelschneckenextruder (ZSK 30, Firma Werner & Pfleiderer) eingebracht und über 5 Temperaturzonen extrudiert. Die Temperaturen der einzelnen Temperaturzonen ("Schüsse" 1-5) sind jeweils in der Tabelle I angegeben. Die über die Extruderdüsenleiste austretenden Schmelzstränge wurden durch luftgekühlten Heißabschlag mit einem Messerwalzengranulator pelletiert.

Die Wirkstofffreisetzung wurde mittels der Rührflügelmethode  
25 (paddle-Methode nach USP XXI, US-Arzneibuch) gemessen. Diese in-vitro-Methode dient zur Bestimmung der Lösungsrate von wirkstoffhaltigen Formlingen (z.B. Tabletten, Pellets etc.).

- Hierzu wurden 900 ml eines Phosphatpuffers mit einem pH-Wert von  
30 6,8 mit 0,1 Gew.-% Natriumlaurylsulfat in einem 1 l-Gefäß mit Rundboden auf 37°C temperiert und 300 g Pellets der Korngröße 1,25 bis 1,60 mm hinzugegeben. Die Wirkstofffreisetzung der Pellets wurde bei einer paddle-Drehzahl von 100 Upm nach jeweils 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7 und 8 Stunden UV-spektroskopisch bestimmt.

35

Die Ergebnisse dieses Tests sind in Tabelle II aufgeführt.

40

45

Tabelle I

Beispiel	Nifedipin Gew.-%	Polymer B1) <sup>1)</sup> Gew.-%	Polymer B2) <sup>2)</sup> Gew.-%	Temperatur Schüsse 1-5
1	20	50	30	70, 120, 110, 100, 100
2	20	40	40	60, 120, 120, 110, 120
3	20	30	50	60, 120, 120, 120, 130

1) Hydroxypropylcellulose mit einem molaren Substitutionsgrad von 3,0 bis 4,4 (Klucel EF, Firma Hercules, USA)

- 2) Hydroxypropylcellulose mit einem molaren Substitutionsgrad von 1,5 bis 1,8 (LH 31, Firma Shin-Etsu Chemical Comp. Ltd., Japan)

20

Tabelle II

Beispiel	Freisetzung in % nach Stunden							
	1	2	3	4	5	6	7	8
1	32	70	91	99	100	100	100	100
2	31	60	77	89	96	100	100	100
3	24	43	57	69	75	81	87	91

30

35

40

45

**Patentansprüche**

1. Feste Zubereitungen, erhältlich durch gemeinsame Schmelz-extrusion von
  - A) einem oder mehreren Wirkstoffen,
  - B) einer Mischung aus
- 10 B1) 10 bis 90 Gew.-% mindestens eines thermoplastisch verarbeitbaren, wasserlöslichen Polymers, und
- 15 B2) 10 bis 90 Gew.-% einer niedrig substituierten wasser-unlöslichen Hydroxypropylcellulose, und
- C) 0 bis 50 Gew.-%, bezogen auf die Gesamtmenge der Zuberei-tung, eines oder mehrerer pharmazeutischer Hilfsstoffe.
- 20 2. Zubereitungen nach Anspruch 1, enthaltend als Komponente B2) eine Hydroxypropylcellulose mit einem molaren Substitutions-grad von 1,5 bis 1,8.
- 25 3. Zubereitungen nach Anspruch 1 oder 2, enthaltend als Kompo-nente B1) eine wasserlösliche Hydroxypropylcellulose.
- 30 4. Verfahren zur Herstellung der Zubereitungen gemäß den Ansprü-chen 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß man die Wirkstoff-komponente A) mit der polymeren Komponente B) und gegebenen-falls die Hilfsstoffe C) zu einer Schmelze verarbeitet, die Schmelze extrudiert und unter Formgebung weiterverarbeitet.
- 35 5. Verwendung der Zubereitungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3 als Arzneimittel.
6. Feste Arzneiformen aus den Zubereitungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 3.

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 96/00417

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER  
IPC 6 A61K9/22

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

## B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)  
IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

## C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 544 144 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 2 June 1993 see the whole document ---	1-6
Y	CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, vol. 42, no. 9, September 1994, TOKYO (JP), pages 1902-1908, XP000476614 M. MATSUMURA ET AL.: "COMPUTER OPTIMIZATION FOR THE FORMULATION OF CONTROLLED-RELEASE THEOPHYLLINE TABLET MADE OF MICRONIZED LOW-SUBSTITUTED HYDROXYPROPYLCCELLULOSE AND METHYLCELLULOSE" see page 1902 - page 1903 --- -/-	1,2,4-6

Further documents are listed in the continuation of box C.

Patent family members are listed in annex.

\* Special categories of cited documents :

- \*A\* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- \*E\* earlier document but published on or after the international filing date
- \*L\* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- \*O\* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- \*P\* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- \*T\* later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- \*X\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- \*Y\* document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is contained with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art
- \*A\* document member of the same patent family

1

Date of the actual completion of the international search

17 June 1996

Date of mailing of the international search report

27.06.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patenttaan 2  
NL - 2280 HV Rijswijk  
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx 31 651 epo nl,  
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Benz, K

## INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No  
PCT/EP 96/00417

## C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 398 033 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22 November 1990 see page 2, line 1 - page 5, line 55 -----	1-6

1

**INTERNATIONAL SEARCH REPORT**

Information on patent family members

International Application No  
PCT/EP 96/00417

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
EP-A-544144	02-06-93	DE-A-	4138513	27-05-93
		AT-T-	123649	15-06-95
		CA-A-	2082573	24-05-93
		DE-D-	59202537	20-07-95
		ES-T-	2073229	01-08-95
		JP-A-	5194197	03-08-93
-----	-----	-----	-----	-----
EP-A-398033	22-11-90	CA-A-	2014926	20-10-90
		DE-D-	69002865	30-09-93
		DE-T-	69002865	05-01-94
		JP-A-	3047124	28-02-91
-----	-----	-----	-----	-----

**INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT**

Internationales Aktenzeichen  
PCT/EP 96/00417

A. KLASIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES <b>IPK 6 A61K9/22</b>		
Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK		
B. RECHERCHIERTE GEBIETE		
Recherchierte Mindestprästoff (Klassifikationssystem und Klassifikationsymbole) <b>IPK 6 A61K</b>		
Recherchierte aber nicht zum Mindestprästoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen		
Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)		
C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN		
Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	EP,A,0 544 144 (BASF AKTIENGESELLSCHAFT) 2.Juni 1993 siehe das ganze Dokument ---	1-6
Y	CHEMICAL & PHARMACEUTICAL BULLETIN, Bd. 42, Nr. 9, September 1994, TOKYO (JP), Seiten 1902-1908, XP000476614 M. MATSUMURA ET AL.: "COMPUTER OPTIMIZATION FOR THE FORMULATION OF CONTROLLED-RELEASE THEOPHYLLINE TABLET MADE OF MICRONIZED LOW-SUBSTITUTED HYDROXYPROPYLCCELLULOSE AND METHYLCELLULOSE" siehe Seite 1902 - Seite 1903 ---	1,2,4-6
Y	EP,A,0 398 033 (FUJISAWA PHARMACEUTICAL CO., LTD.) 22.November 1990 siehe Seite 2, Zeile 1 - Seite 5, Zeile 55 -----	1-6
<input type="checkbox"/> Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen		<input checked="" type="checkbox"/> Siehe Anhang Patentfamilie
* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen : 'A' Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist 'E' älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldeatum veröffentlicht worden ist 'L' Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt) 'O' Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenlegung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht 'P' Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldeatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsatum veröffentlicht worden ist		
'T' Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldeatum oder dem Prioritätsatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzipiell oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist 'X' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden 'Y' Veröffentlichung von besonderer Bedeutung, die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfindender Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist '&' Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist		
1	Datum des Abschlusses der internationalen Recherche  <b>17.Juni 1996</b>	Absendedatum des internationalen Recherchenberichts  <b>27.06.96</b>
Name und Postanschrift der Internationale Recherchenbehörde Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentamt 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl. Fax: (+ 31-70) 340-3016		Bevollmächtigter Bediensteter  <b>Benz, K</b>

# INTERNATIONAHLER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PC1/EP 96/00417

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-544144	02-06-93	DE-A- 4138513 AT-T- 123649 CA-A- 2082573 DE-D- 59202537 ES-T- 2073229 JP-A- 5194197	27-05-93 15-06-95 24-05-93 20-07-95 01-08-95 03-08-93
EP-A-398033	22-11-90	CA-A- 2014926 DE-D- 69002865 DE-T- 69002865 JP-A- 3047124	20-10-90 30-09-93 05-01-94 28-02-91